

Fiebre de origen desconocido

L. Escosa-García, F. Baquero-Artigao,
A. Méndez-Echevarría

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid



Resumen

La fiebre de origen desconocido (FOD) es, en la edad pediátrica y en la mayor parte de las ocasiones, una entidad autolimitada y benigna. No obstante, genera intranquilidad en los pacientes y sus familias. La mayor parte de los cuadros de FOD tienen su origen en procesos comunes, pero con una presentación atípica. Las infecciones, conectivopatías y, menos frecuentemente, neoplasias son las principales causas de FOD, siendo las primeras las responsables de aproximadamente la mitad de los casos en Pediatría. Un abordaje exhaustivo con historia clínica detallada y exploración física por órganos y sistemas permite llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos, frecuentemente en la consulta de Atención Primaria. La realización de pruebas complementarias en el estudio de la FOD deberá estar orientada por la edad, duración del episodio y la sospecha etiológica según los datos de la anamnesis y exploración física. El tratamiento de la fiebre de origen desconocido en un paciente con buen estado general no representa una urgencia y puede interferir con el proceso diagnóstico.

Abstract

Fever of unknown origin (FUO) is a benign self-limiting disease in the pediatric age and in most of the cases. However, it causes concern in the patients and their family members. Most of the FUO pictures originate in common conditions, but with an atypical presentation. Infections, connective tissues diseases, and less often, neoplasms are the main causes of FUO, the first ones being responsible for approximately half of the cases in Pediatrics. A comprehensive approach with a detailed clinical history and physical examination by organs and systems makes it possible to reach the diagnosis in most of the cases, frequently in the Primary Care Outpatient Clinic. Performing complementary tests in the FUO study should be oriented by age, duration of the episode and etiological suspicion according to the anamnesis and physical examination. Treatment of fever of unknown origin data in a patient with good general condition is not an emergency and may interfere with the diagnostic process.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido; Fiebre; Pediatría.

Key words: *Fever of unknown origin; Fever; Pediatrics.*

Pediatr Integral 2014; XVIII(1): 15-21

Introducción

La fiebre de origen desconocido es, en la edad pediátrica y en la mayor parte de las ocasiones, una entidad autolimitada y benigna.

La “fiebre de origen desconocido” (FOD) en Pediatría se define actualmente como la presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante un periodo superior a 8 días y en la que se ha realizado una anamnesis, exploración física

y estudios complementarios iniciales de forma exhaustiva (hospitalarios o ambulatorios) sin diagnóstico aparente.

Es obligada la distinción entre esta entidad y la “Enfermedad prolongada con fiebre”, que es aquella en la que la

duración de la fiebre excede a lo esperado para el diagnóstico clínico y que, generalmente, surge en el contexto de infecciones virales o autolimitadas donde el paciente presenta un curso algo más prolongado a lo habitual, con síntomas referidos inespecíficos y vagos que motivan la no recuperación de las actividades diarias normales. Asimismo, debe distinguirse de la “fiebre sin foco”, entidad en la que la duración de la fiebre es inferior a una semana y en la que no se aprecia un origen tras anamnesis y exploración meticolosas. Esta última entidad suele requerir, a diferencia de la FOD, una valoración urgente sobre todo en pacientes menores de 3 años.

Mención aparte merece el concepto de “FOD episódica-recurrente” o “síndrome de fiebre periódica”, que se define como episodios de fiebre de duración variable que se alternan con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas. Durante estos intervalos el paciente se encuentra completamente asintomático⁽¹⁾.

En la actualidad, todavía encontramos escasa literatura científica respecto a la FOD en niños. Desafortunadamente, las series pediátricas publicadas utilizan distintos criterios de definición de la FOD y son realizadas en contextos epidemiológicos distintos, lo cual dificulta la obtención de conclusiones. Además, no encontramos metaanálisis ni guías clínicas que nos orienten sobre el diagnóstico y manejo de la FOD⁽¹⁾. No obstante, a diferencia de la edad adulta, la FOD es, en la edad pediátrica, una entidad frecuentemente benigna y producida por enfermedades comunes, pero que genera gran alarma en los pacientes y sus familias.

Etiología

La mayor parte de los cuadros de FOD tienen su origen en procesos comunes, pero con una presentación atípica.

La mayor parte de los niños que consultan por síndromes febriles prolongados padecen enfermedades comunes leves que acaban autolimitándose. Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de la fiebre de origen desconocido en Pediatría. Según una serie reciente⁽²⁾, en el 30% de los casos no llega a conocerse el origen de

la fiebre, si bien ésta se resuelve sin repercusiones. Entre el 70% restante, la causa infecciosa supone el 38% de los casos, las enfermedades autoinmunes el 13% y tan sólo en el 6% de los casos se diagnosticó una patología maligna (a diferencia de series de adultos donde este grupo supone un 10-20% de los casos). La incidencia de casos de fiebre prolongada disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad. Además, existe una relación entre la edad y la etiología; de manera que, cuanto menor es el niño, mayor probabilidad de que el origen sea infeccioso. Cogulu y cols. observaron en su serie, cómo dos tercios de las infecciones causantes de FOD se diagnosticaron en menores de 2 años⁽³⁾. Sin embargo, en adolescentes y niños mayores es más probable la presencia de enfermedades autoinmunes y de enfermedad inflamatoria intestinal⁽²⁾. A mayor duración de la fiebre y mayor edad del paciente, menor probabilidad de etiología infecciosa y mayor de etiología tumoral, conectivopatía y enfermedad inflamatoria intestinal. En la tabla I, se presentan las causas más comunes de FOD.

En la mayor parte de los casos de fiebre prolongada, la realización de una historia clínica exhaustiva y de una exploración minuciosa aporta datos suficientes que permiten llegar al diagnóstico. Lohr y cols.⁽⁴⁾ observaron hallazgos en la exploración relacionados con la enfermedad causante de la FOD en el 59% de los pacientes en los que llegaron a un diagnóstico. Por estos motivos, los fallos en la realización de la historia y en la observación durante la exploración, así como retrasos en solicitar las pruebas complementarias adecuadas pueden ser la verdadera causa subyacente de la FOD. De esto se concluye que, un abordaje inicial adecuado, muchas veces en el contexto de la consulta de Atención Primaria, permitirá el diagnóstico temprano o la remisión hospitalaria dirigida si ésta fuera necesaria. Además, en algunas series se han notificado signos a la exploración física de nueva aparición durante el estudio de la FOD que no se presentaban en una primera exploración física hasta en un 25% de los casos⁽⁴⁾. Por tanto, la reevaluación de la anamnesis y los signos exploratorios a lo largo del proceso de estudio de la FOD pue-

Tabla I. Etiología de la fiebre de origen desconocido (FOD).

1. Infecciones

Bacterias

Abscesos abdominales
Bartonella henselae
Brucelosis
Endocarditis bacteriana
Enfermedad de Lyme
Fiebre Q
Leptospirosis
Mastoiditis
Osteomielitis
Pielonefritis
Salmonelosis
Sinusitis
Tuberculosis
Tularemia

Virus

Adenovirus
Citomegalovirus
Dengue
Hepatitis viral
Enterovirus
Virus de Epstein-Barr
VIH

Hongos

Blastomicosis
Coccidioidomicosis
Histoplasmosis

Parásitos/protozoos

Larva migrans visceral
Leishmaniasis
Malaria
Toxoplasmosis

2. Conectivopatías

Artritis idiopática juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Panarteritis nodosa

3. Enfermedades malignas

Enfermedad de Hodgkin
Leucemia
Linfoma no Hodgkin
Neuroblastoma

4. Miscelánea

Disautonomía familiar
Displasia ectodérmica
Diabetes insípida
Enfermedad de Behçet
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Kawasaki
Fiebre facticia
Fiebre medicamentosa
Hipertiroidismo
Histiocitosis de Langerhans
Linfocitosis hemofagocítica
Síndrome de Münchhausen por poderes
Sarcoidosis

den resultar esenciales para determinar la etiología.

Infecciones

Como hemos señalado, las infecciones son la causa subyacente de la FOD en la mayor parte de los casos. Algunas series recientes encuentran la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) como la principal infección responsable de FOD en niños inmunocompetentes^(2,5). Sin embargo, en estudios realizados en países en vías de desarrollo, la fiebre tifoidea y la malaria son las principales causas infecciosas^(6,7). Las infecciones bacterianas son también una causa importante de FOD. El 19,3% de 123 niños con FOD en cuatro estudios presentaron algún tipo de infección bacteriana grave⁽⁶⁾. Otras infecciones deben siempre considerarse como causa potencial de un cuadro de FOD: la diseminación miliar es la principal forma clínica de presentación de la tuberculosis en el contexto de una FOD. Este hecho es particularmente importante, pues la prueba de tuberculina puede ser negativa hasta en el 50% de los casos y es poco frecuente realizar la confirmación microbiológica. Su diagnóstico es complejo y debe basarse en la presencia de síntomas sugestivos, hallazgos radiográficos y/o anatomopatológicos, así como de antecedentes de exposición a enfermo bacilífero⁽¹⁾. La enfermedad por arañazo de gato (infección por *B. henselae*) puede originar FOD, en especial en casos que debutan sin adenopatías, en los cuales el antecedente de contacto con gatos pasa desapercibido⁽⁵⁾.

Por último, es esencial conocer la epidemiología infecciosa local. La leishmaniasis visceral como causa etiológica de FOD ha cobrado gran relevancia desde 2009 en la Comunidad de Madrid; el brote en la región suroeste de la comunidad cuenta ya con 514 casos declarados, 117 de ellos en 2012⁽⁸⁾.

Conectivopatías

La forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ), denominada antiguamente enfermedad de Still, es la principal conectivopatía causante de FOD en niños, representando hasta un 20% de las formas de AIJ⁽⁹⁾. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios⁽¹⁰⁾: artritis y fiebre en picos diaria

durante al menos dos semanas, junto con uno o más de los signos siguientes: 1) exantema evanescente, rosado, no fijo; 2) linfadenopatías generalizadas; 3) hepatomegalia o esplenomegalia; y 4) serositis. El diagnóstico de AIJ sistémica no podrá establecerse si no hay componente articular. Sin embargo, puede haber pacientes en los cuales el componente sistémico sea el único presente durante los primeros meses sin observarse afectación articular al inicio del proceso inflamatorio.

Enfermedades malignas

Las leucemias agudas son los procesos neoplásicos que con mayor frecuencia producen FOD^(6,11), seguidas de los linfomas⁽¹²⁾. Ambas entidades constituyen hasta el 80% de las causas malignas de FOD⁽¹⁾. La presencia de alteraciones hematológicas, así como de dolores musculoesqueléticos mal definidos, deben considerarse signos de alarma; ya que, hasta un 20% de los niños con neoplasias, fundamentalmente hematológicas, debutan clínicamente con sintomatología osteoarticular.

Miscelánea

Múltiples entidades entran dentro de esta categoría (trastornos endocrinológicos, digestivos, neurológicos, alteraciones metabólicas...). La fiebre medicamentosa será una etiología a tener en cuenta. En el diagnóstico diferencial de la FOD, no debemos olvidar nunca la enfermedad de Kawasaki^(2,9). El desconocimiento de la misma, la infraestimación de la duración de la fiebre y la presentación de formas atípicas son las principales causas que originan retrasos diagnósticos y secuelas coronarias posteriores.

Abordaje de la FOD

El abordaje exhaustivo de la FOD con historia clínica detallada y exploración física por órganos y sistemas permite llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos.

Anamnesis⁽¹³⁾

En la entrevista, deberá interrogarse fundamentalmente sobre los aspectos relacionados con: características de la fiebre, síntomas y signos clínicos asociados y contexto epidemiológico.

Fiebre

Los aspectos más importantes serán la duración, cuantía y patrón de presentación de la fiebre. Es recomendable realizar la entrevista con un calendario, de forma que, la familia o el paciente precisen exactamente el día de inicio de la fiebre y la persistencia o no de la misma de forma diaria. La cuantía probablemente será poco reveladora; la intensidad de la fiebre en la población pediátrica no se relaciona con la gravedad del proceso subyacente ni podrá predecir la causa en casos de FOD. Se ha incidido en el patrón de presentación de la fiebre como un potencial dato de interés etiológico. No obstante, en la mayor parte de los casos, el patrón va a tener características poco o nada patognomónicas. Distinguiremos los siguientes patrones de presentación:

- *Intermitente*: se caracteriza por presentar un pico febril brusco con una rápida recuperación de la temperatura normal. Puede ser típico de infecciones bacterianas, tuberculosis o artritis idiopática juvenil.
- *Remitente*: la fiebre se presenta en picos fluctuantes, pero la temperatura basal se encuentra elevada, sin volver a la normalidad. Con la administración de antipiréticos, este patrón puede ser indistinguible del patrón de fiebre intermitente. Puede ser característico de infecciones virales, pero también de endocarditis bacteriana o linfomas.
- *Mantenida*: se caracteriza por fiebre persistente con mínimas fluctuaciones. Nuevamente, la administración de antipiréticos puede hacerlo indistinguible de los patrones previos. Clásicamente, se ha descrito en infecciones como fiebre tifoidea y brucelosis.
- *Recidivante*: se caracteriza por presentar periodos (incluso de varios días) en los que el paciente se encuentra afebril. Es típico de procesos como malaria (fiebre terciana), borreliosis o linfomas.
- *Recurrente*: la fiebre se presenta a lo largo de varios días y, a continuación, el paciente permanece afebril y asintomático. Esta secuencia se repite a lo largo de, al menos, 6 meses, en múltiples ocasiones, según un

Tabla II. Síndromes de fiebre periódica.

	^a PFAPA	Neutropenia cíclica	^b FMF	^c HIDS	^d TRAPS
Etiología	Desconocida	Déficit enzimático	Alteración proteica	Déficit enzimático	Alteración proteica
Herencia	NO	^e AD	^f AR	^f AR	^e AD
Predisposición étnica/geográfica	NO	NO	Judíos, turcos, árabes, armenios	60% franceses y holandeses	Irlandeses, escoceses
Edad debut	<5 años	<1-2 años	1ª década (80%)	<1-2 años	Muy variable
Desencadenantes	NO	NO	Estrés/traumas	Estrés/infecciones Vacunas/traumas	Estrés/infecciones Traumas
Duración de fiebre	4 días	3-7 días	2-3 días	4-7 días	>1 semana
Periodicidad	21-36 días	21 días (>90%)	Muy irregular	4-6 semanas	Muy Irregular
Sintomatología	Adenitis 85% Faringitis 70% Estomatitis 70%	Aftas, periodontitis, otitis, sinusitis, infecciones graves gram(-)/anaerobios	Dolor abdomen y artralgias 90% Pleuritis 25-80% Pericarditis <1%	Dolor abdomen, rash, artralgias, esplenomegalia, adenitis, aftas bucales y vaginales	Mialgias migratorias, conjuntivitis, edema periorbitario, dolor testicular
Hallazgos analíticos	Neutrofilia discreta VSG <60 mm/h	En episodios <200/mm ³ neutrófilos	↑ Reactantes	↑ Reactantes ↑ Ig A/Ig D	Reactantes Ig A/Ig D
Diagnóstico diferencial	Neutropenia cíclica, Behçet, Crohn, Stevens-Johnson	PFAPA/Behçet	HIDS/TRAPS Enfermedad Still	PFAPA/Behçet FMF/TRAPS	FMF/HIDS
Confirmación diagnóstica	Diagnóstico por exclusión	Mutación <i>ELA2</i> en cromosoma 19	Mutación <i>MEFV</i> en cromosoma 16	Mutación <i>V3771</i> en cromosoma 12 (>80%)	Mutación <i>TNFRSF1A</i> en cromosoma 12
Tratamiento	NO ESTABLECIDO OPCIONES: – Cimetidina – Amigdalotomía – Prednisona	^g G-CFS diario o alterno (≤5 µg/kg/d) (responden más del 90% de los casos)	Colchicina diaria (96% eficacia; prevenir episodios y amiloidosis 2 ^o)	NO ESTABLECIDO OPCIONES: – Simvastatina – Etanercept	– Prednisona oral (a ↑ dosis) – Etanercept (50% eficacia)

^aPFAPA: *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy*; ^bFMF: *fiebre mediterránea familiar*; ^cHIDS: *hiperIg D syndrome*; ^dTRAPS: *TNF receptor associated syndrome*; ^eAD: *autosómico dominante*; ^fAR: *autosómico recesivo*; ^gG-CFS: *factor estimulante de colonias de granulocitos*.

patrón de reaparición de la fiebre previsible. Es típica de síndromes de fiebre periódica (Tabla II⁽¹⁾).

Síntomas y signos asociados

Es fundamental interrogar sobre síntomas o signos actuales o pasados. La presencia de hiperemia conjuntival podría sugerir una enfermedad de Kawasaki. La descarga mucosa faríngea con halitosis sería un hallazgo característico en la sinusitis. La presencia de faringitis, adenopatías y úlceras orales recurrentes podría orientar hacia síndrome de fiebre periódica (síndrome PFAPA). Alteraciones gastrointestinales concomitantes pueden aparecer en la

salmonelosis, los abscesos intraabdominales, la enfermedad por arañazo de gato con afectación hepatoesplénica o la enfermedad inflamatoria intestinal. Los dolores osteoarticulares podrían sugerir conectivopatías o enfermedades hematológicas malignas.

Contexto epidemiológico

Es fundamental interrogar sobre el contexto epidemiológico pues podría orientar hacia etiologías particulares:

- *Contacto con personas con infecciones activas* (o sospecha de la misma).
- *Exposición a animales*, incluyendo animales domésticos:

- *Gatos: Bartonella henselae*, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis.
- *Perros: enfermedad de Lyme, leishmania, tularemia.*
- *Conejos: salmonelosis, tularemia.*
- *Roedores: tularemia.*
- *Reptiles: salmonelosis.*
- *Pájaros: psittacosis, criptococosis.*
- *Ovejas, cabras: brucelosis, fiebre Q, tularemia.*
- *Historia previa de viajes internacionales: algunas patologías pueden adquirirse en áreas endémicas y producir manifestaciones clínicas con el*

paso del tiempo. Debe interrogarse el lugar del viaje, medidas profilácticas y su cumplimiento durante la estancia, así como manifestaciones clínicas que se han presentado. La malaria, por su condición de patología potencialmente grave, no debe pasar desapercibida ante una FOD tras un viaje a área endémica. El fallo en el diagnóstico precoz de paludismo puede conducir a la muerte del niño. Se realizará ante todo niño viajero febril que regresa de área endémica (fundamentalmente, aunque no exclusivamente, África subsahariana) el estudio correspondiente: gota gruesa, extensión de sangre periférica, test de diagnóstico rápido de malaria BinaxNOW® y PCR, teniendo en cuenta que, por las características cíclicas de la fiebre en el paludismo, el paciente puede estar afebril durante el momento de la evaluación. Otras causas potenciales de FOD tras viaje internacional incluyen: dengue, infección VIH aguda, leptospirosis, tuberculosis y fiebre tifoidea.

- **Consumo de alimentos:** el consumo de carne o marisco poco cocinados o/y leche sin pasteurizar puede orientar hacia: brucelosis, hepatitis, toxoplasmosis o tularemia.

Exploración física^(13,14)

La exploración deberá ser minuciosa por órganos y sistemas, preferiblemente deberá realizarse en el contexto de fiebre para valorar el grado de afectación y signos clínicos exclusivos concomitantes al pico febril (p. ej., exantema en AIJ).

- Exploración de la piel: la presencia de un exantema cutáneo máculo-papuloso en el contexto de FOD podría sugerir infección por VEB u otras viriasis, así como enfermedad de Kawasaki. La presencia de petequias podría sugerir viriasis o endocarditis bacteriana. El exantema macular asalmonado y evanescente, de aparición típica concomitante con la fiebre, es típico de la AIJ. El eritema crónico *migrans*, lesión solitaria de expansión anular, es característica de la enfermedad de Lyme.
- Exploración ocular: la presencia de conjuntivitis bulbar es un signo

característico de la enfermedad de Kawasaki, pero también de la leptospirosis. El edema palpebral es típico de la infección por VEB. La presencia de uveítis es característica de procesos autoinmunes. La afectación del fondo de ojo puede presentarse en la tuberculosis miliar (tuberculomas coroideos), toxoplasmosis (coriorretinitis), enfermedad por arañazo de gato (neurorretinitis) y vasculitis.

- Exploración orofaríngea: la presencia de hiperemia faríngea sin exudados puede presentarse en la infección por virus respiratorios, pero también en la leptospirosis o la tularemia. La hiperemia faríngea con exudados puede presentarse en la infección por VEB, CMV y adenovirus, Las úlceras o aftas orales son típicas de síndrome de fiebre periódica (síndrome PFAPA), enfermedad de Behçet o enfermedad de Crohn.
- Exploración abdominal: la hepato o esplenomegalia es frecuente en infecciones que afectan al sistema retículo-endotelial (brucelosis, salmonelosis), enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis miliar, endocarditis bacteriana, malaria y otras.
- Exploración músculo-esquelética: el dolor a la palpación ósea puede indicar osteomielitis o, con menor frecuencia, un proceso invasivo a nivel de la médula ósea. El dolor muscular puede orientar hacia infección viral o enfermedades reumatológicas.

Diagnóstico

La realización de pruebas complementarias en el estudio de la FOD deberá estar orientada por la edad, duración del episodio y la sospecha etiológica según los datos de la anamnesis y exploración física.

La mejor manera de establecer un diagnóstico etiológico de la FOD es la realización de una exhaustiva historia clínica y de una minuciosa exploración física, reevaluando diariamente las mismas. Las pruebas complementarias en el estudio de la FOD deberán estar dirigidas según las causas más probables en dependencia de la edad, la duración de la fiebre y los hallazgos en la anamnesis y exploración física. No obstante, una serie de pruebas complementarias están universalmente recomendadas en

todos los casos de FOD (véase Tabla III) mientras otras deberán realizarse según sospecha diagnóstica. Dada la gran diversidad de causas etiológicas y de las pruebas necesarias para diagnosticarlas, no es posible sistematizarlas en un algoritmo rígido de actuación común para todos los casos. Las pruebas complementarias complejas no basadas en hallazgos concretos de la historia o de la exploración no están indicadas dada su baja rentabilidad.

En los últimos años, debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y la precocidad en el diagnóstico de algunas entidades que anteriormente eran más problemáticas, el porcentaje de casos de FOD en los cuales no es posible establecer un diagnóstico etiológico ha aumentado⁽⁶⁾. Hemos asistido, además, a la introducción en la práctica clínica habitual hospitalaria del PET-TAC como herramienta de investigación etiológica de la FOD. El PET-TAC es un estudio de imagen que se realiza tras la administración de una molécula análoga de la glucosa por vía intravenosa; esta es internalizada en las células mediante los transportadores de glucosa. Los posibles focos de mayor actividad metabólica (focos de infección, tumores, etc.) pueden ser identificados mediante esta prueba complementaria. Pacientes con FOD persistente que se mantienen sin un diagnóstico tras una evaluación inicial podrían ser candidatos a estudio con PET-TAC en los centros donde se disponga de ella. Puede ser particularmente útil en pacientes en que el estado general no sea óptimo y sea necesario alcanzar un diagnóstico precoz. En una revisión prospectiva de casos de FOD, el PET-TAC contribuyó a esclarecer el diagnóstico entre el 25-69% de los casos⁽¹⁵⁾. Los estudios en población pediátrica son todavía muy escasos, con series muy limitadas, pero prometedores^(16,17).

Tratamiento

El tratamiento de la fiebre de origen desconocido en un paciente con buen estado general no es urgente.

El tratamiento empírico con antiinflamatorios o antibióticos en la FOD no es una medida terapéutica adecuada, a excepción de pacientes con una sospecha diagnóstica importante de AIJ

Tabla III. Estudios complementarios por etapas en la FOD.

PASO 1: pruebas diagnósticas iniciales

En todos los casos

- Hemograma y frotis de sangre periférica
- Velocidad de sedimentación globular/proteína C reactiva
- Estudio de bioquímica incluyendo enzimas hepáticas, albúmina, LDH, ácido úrico
- Tira reactiva de orina/sedimento
- Radiografía de tórax
- Hemocultivo y urocultivo
- Mantoux
- Serología de VIH

En algunos casos según sospecha diagnóstica

- Serología para virus Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis*
- Otros estudios serológicos según contexto epidemiológico: sífilis, VHA, VHB o VHC, *Brucella*, *Bartonella*, *Coxiella burnetti*, tularemia
- Si viaje a zona endémica, pruebas diagnósticas para estudio de malaria
- Ecografía abdominal*

PASO 2: si no se realiza diagnóstico tras PASO 1

- Rehistoriar, reexplorar y valorar la repetición de pruebas de PASO 1
- Si el paciente toma fármacos, valorar suspenderlos transitoriamente
- Estudios inmunológicos: F. reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, inmunoglobulinas
- Estudio de médula ósea (frotis y estudios microbiológicos)
- Estudios gammagráficos
- Otros estudios SIEMPRE GUIADOS por hallazgos en la historia clínica, exploración y en las pruebas diagnósticas iniciales

PASO 3: si no se realiza diagnóstico tras PASOS 1 y 2

- Observación del curso de la enfermedad
- Revisión exhaustiva de historia clínica y exploración
- Repetición de pruebas
- Otras pruebas: ampliación de estudios serológicos, biopsia de ganglios, radiografía de senos, exploraciones otorrinolaringológicas, enema baritado de colon, TAC craneal, de senos y tóraco-abdominal. PET-TAC

*Algunos expertos recomiendan su realización inicial en todos los casos.

(antiinflamatorios no esteroideos) o tuberculosis diseminada (fármacos anti-tuberculosos). La sospecha firme de enfermedad de Kawasaki, según criterios diagnósticos establecidos para cuadro típico y atípico, sí debería motivar el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas y AAS. El tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro puede enmascarar o retrasar el diagnóstico en el caso de algunas infecciones (endocarditis bacteriana, infecciones del SNC, osteomielitis), pues podría negativizar los cultivos microbiológicos. Sin embargo, debe plantearse en niños con riesgo de enfermedad bacteriana grave y en aquellos que presentan un deterioro clínico importante. El tratamiento del paciente con FOD y buen estado general deberá ser sintomático hasta aclarar la etiología subyacente.

Conclusiones

1. La fiebre de origen desconocido (FOD) es, en la edad pediátrica y en la mayor parte de las ocasiones, una entidad autolimitada y benigna.
2. Infecciones, conectivopatías y neoplasias son las principales causas de FOD, siendo las primeras las responsables de aproximadamente la mitad de los casos en Pediatría.
3. A mayor duración de la fiebre y mayor edad del paciente, menor probabilidad de etiología infecciosa y mayor de conectivopatía o etiología tumoral.
4. Un abordaje exhaustivo con historia clínica detallada y exploración física por órganos y sistemas permite llegar al diagnóstico en la mayor parte de los casos.

5. Las pruebas complementarias deberán establecerse según un orden en etapas. Las pruebas iniciales se determinan según el estado del paciente, el contexto epidemiológico y los hallazgos de la anamnesis y la exploración.
6. Las pruebas complementarias complejas no basadas en hallazgos concretos de la historia o de la exploración no están indicadas dada su baja rentabilidad.
7. El tratamiento empírico de la FOD en pacientes con buen estado general debe evitarse. Están indicados en sospecha de tuberculosis, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, sospecha de infección bacteriana en pacientes con deterioro clínico y en pacientes con enfermedades de base que predispongan a infección bacteriana grave.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.* Long SS, Edwards KM. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 126-35.
- 2.* Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. Acta Paediatr. 2006; 95: 463-6.
3. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. Pediatr Int. 2003; 45: 564-9.
4. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. Clin Pediatr (Phila). 1977; 16: 768-73.
5. Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis. 1998; 26: 80-4.
6. Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. Paediatr Drugs. 2001; 3: 247-62.
7. Joshi N, Rajeshwari K, Dubey P, Singh T, Kaur R. Clinical spectrum of fever of unknown origin among Indian children. Ann Trop Pediatr. 2008; 28: 261-6.
8. Boletín de Información Epidemiológica Semanal. Servicio de Epidemiología,

- Sección de Enfermedades Transmisibles; martes 15 de enero de 2013.
9. Hofer M, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness - differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 627-40.
 10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390-2.
 11. Lozano de León F, León Jiménez M, Gómez-Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine.* 1998; 7: 3558-66.
 12. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 439-44.
 - 13.* Palazzi DL. Approach to the child with fever of unknown origin. En: UpToDate, Kaplan SL, Sundel R, Drutz JE, eds. UpToDate; 2013 [acceso 1 de octubre de 2013].
 14. Ruiz Contreras J, López González G, Martínez Antón A. Fiebre de origen desconocido y fiebre prolongada (v.1/2007). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 09/06/2007; consultado el 01/10/2013]. Disponible en <http://infodoctor.org/gipi/>.
 15. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2007; 48: 35.
 16. Sturm E, Rings EH, Schölvinck EH, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to management of pediatric liver transplantation candidates in fever of unknown origin. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1698.
 17. Del Rosal T, Goycochea WA, Méndez-Echevarría A, García-Fernández de Villalta M, Baquero-Artigao F, Coronado M, et al. 18 F-FDG PET/CT in the diagnosis of occult bacterial infections in children. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 1111-5.
- Bibliografía recomendada**
- Long SS, Edwards KM. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 126-35. Excelente capítulo de un tratado clásico en infectología pediátrica en el cual se definen conceptos (fiebre prolongada, recurrente y periódica), aporta claves para el diagnóstico y manejo de niños con fiebre de origen desconocido, examinando los hallazgos de la historia y exploración que conducen al diagnóstico, y expone una magnífica revisión de los principales síndromes de fiebre periódica.
 - Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 463-6. Artículo reciente en el que se revisan las causas de fiebre de origen desconocido de forma retrospectiva en una población pediátrica de pacientes que fueron atendidos por ese motivo en un hospital. Nos aporta una distribución en porcentajes de causas de FOD en pediatría ya clásica y muy frecuentemente referenciada.
 - Palazzi DL. Approach to the child with fever of unknown origin. En: UpToDate, Kaplan SL, Sundel R, Drutz JE, eds. UpToDate; 2013 [acceso 1 de octubre de 2013]. Las revisiones en UpToDate tienen una calidad excelente y en el manejo de la fiebre de origen desconocido no resulta una excepción. Aporta concretamente pautas de estudio diagnóstico de primera línea en FOD que consideramos muy acertadas y que ha supuesto, además, una guía precisa y novedosa respecto al manejo anteriormente establecido en estos pacientes.

Caso clínico

Anamnesis al ingreso

Niña de 10 años que consulta por fiebre diaria con patrón intermitente (máximo 38,5°C) de 10 días de evolución. La paciente no refiere contacto con personas con infección activa. La niña había regresado de un viaje en ambiente rural por Méjico (de 1 semana de duración) 15 días antes del inicio de la fiebre. Previo a su viaje recibió vacunación frente a virus de hepatitis A (VHA) y fiebre tifoidea oral. Asimismo, recibió profilaxis antipalúdica con atovacuona-proguanil desde dos días antes del viaje hasta una semana después. En los últimos días de su estancia, presentó una lesión sugestiva de picadura en párpado superior sin otra sintomatología acompañante. No refiere contacto estrecho con animales, refiere consumo de alimentos durante su estancia adecuadamente cocinados.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. Vacunación según calendario oficial de la Comunidad de Madrid. No patologías médicas ni quirúrgicas previas de interés. No ingresos hospitalarios previos. No infecciones ni episodios febriles de repetición. Crecimiento ponderoestatural normal.

Exploración física

Constantes vitales normales para la edad.

Buen estado general, ligera palidez cutánea. Lesión costrosa en párpado superior derecho sin signos de infla-

mación, con adenopatía local cervical de 1 cm rodante, no adherida a planos profundos. Resto de la exploración normal.

Evolución

Se decide ingreso hospitalario de la paciente tras la normalidad de todas las pruebas complementarias iniciales, con la excepción de una discreta anemia para la edad (Hb 10,9 g/dl, VCM 72,3 fL) y la persistencia de la fiebre diaria con buen estado general. En la anamnesis del ingreso aporta un dato no registrado previamente: refiere dolor abdominal intermitente en el transcurso de las últimas 3 semanas, de intensidad leve-moderado, no interfiriendo con las actividades diarias habituales, sin relación con la ingesta ni las deposiciones, que son normales. No pérdida de peso.

En la ecografía abdominal se detecta adenitis mesentérica con un segmento del colon parcialmente engrosado. No se visualizan alteraciones en hígado, bazo ni riñones. El estudio férrico y las muestras de parásitos en heces son normales.

Se realiza esofagograma de bario sin signos de alteración. En la endoscopia se visualizan lesiones compatibles con enfermedad de Crohn, lo cual fue confirmado en el estudio anatomopatológico.